

530,945

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
22 avril 2004 (22.04.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/032968 A1(51) Classification internationale des brevets⁷ :**A61K 45/06**, 31/42,
31/425, 31/122, 31/355, A61P 3/04, 3/10**RENARD, Pierre** [FR/FR]; 3, avenue du Parc, F-78150
Le Chesnay (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2003/002987

(74) Représentant commun : **LES LABORATOIRES
SERVIER**; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie
Cedex (FR).

(22) Date de dépôt international :

10 octobre 2003 (10.10.2003)

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

02/12648 11 octobre 2002 (11.10.2002) FR

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) Déposants (*pour tous les États désignés sauf US*) : **LES
LABORATOIRES SERVIER** [FR/FR]; 12, place de la
Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR). **CENTRE
NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**
[FR/FR]; 3, rue Michel-Ange, F-75794 Paris Cedex 16
(FR).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) :
CASTEILLA, Louis [FR/FR]; 46 avenue des Trou-
badours, F-31750 Escalquens (FR). **PENICAUD, Luc**
[FR/FR]; 32 rue de Puymaurin, F-31400 Toulouse (FR).
BERTHELOT, Pascal [FR/FR]; 12, mail du Bon Pêcheur,
F-59320 Haubourdin (FR). **DACQUET, Catherine**
[FR/FR]; 5, rue des Dardanelles, F-75017 Paris (FR).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: ASSOCIATION BETWEEN A HETEROCYCLIC COMPOUND STIMULATING LIPID AND CARBOHYDRATE
METABOLISMS AND AN ANTIOXIDANT AGENT FOR TREATING OBESITY(54) Titre : ASSOCIATION ENTRE UN COMPOSE HETEROCYCLIQUE FAVORISANT LES METABOLISMES
GLUCIDIQUES ET LIPIDIQUES ET UN AGENT ANTIOXYDANT DANS LE TRAITEMENT DE L'OBESITE(57) Abstract: The invention concerns an association containing a derivative stimulating lipid and carbohydrate metabolisms of the
organism and an antioxidant agent. The invention is applicable to medicines.(57) Abrégé : Association contenant un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique de l'organisme et un agent anti-
oxydant. Médicaments.

WO 2004/032968 A1

**ASSOCIATION ENTRE UN COMPOSE HETEROCYCLIQUE FAVORISANT LES METABOLISMES
GLUCIDIQUES ET LIPIDIQUES ET UN AGENT ANTIOXYDANT DANS LE TRAITEMENT DE L'OBESITE**

La présente invention concerne une nouvelle association entre un dérivé hétérocyclique et un agent antioxydant pour l'obtention de compositions pharmaceutiques utiles dans le traitement et/ou la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25.

L'obésité est un problème majeur de santé publique dans tous les pays développés. En progression constante également dans les pays en voie de développement, elle atteint une population de plus en plus jeune. L'obésité est un facteur de risque bien établi pour les maladies cardiovasculaires et elle est associée avec une augmentation significative des risques d'accidents vasculaires cérébraux, de diabète non insulino-dépendant, de calculs vésiculaires, de dysfonctions respiratoires, d'ostéoarthrite, de plusieurs formes de cancer et de mort prématurée.

Chez les obèses, il a été démontré que la génération d'espèces oxygénées réactives libérées par les monocytes et les leucocytes était fortement augmentée par rapport à des sujets non obèses (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 355-362). Les concentrations plasmatiques élevées de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α) chez les obèses stimulent les processus inflammatoires (J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, 83, 2907-2910) et sont responsables de la génération d'espèces oxygénées réactives par les leucocytes (Oncogene, 1998, 17, 1639-1651).

L'état pathologique de l'obésité est également associé à une augmentation de l'oxydation des lipides et des protéines qui peut être à l'origine de concentrations plasmatiques importantes d'acides 9- et 13-hydroxyoctadécadiénoïques (9-HODE et 13-HODE) (Totowa : Humano. Press., 1998, 147-155), index clés de la peroxydation lipidique (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 355-362). Parallèlement, les capacités "antioxydantes" de l'organisme diminuent.

- 2 -

Chez les sujets obèses, il a été démontré que la prise alimentaire excessive génère des dommages lipidiques et protéiques importants. La surconsommation de calories chez les obèses peut entraîner la génération de radicaux libres et les exposer à des lésions oxydatives importantes contribuant à maintenir l'état d'obésité.

- 5 Les marqueurs spécifiques de l'oxydation sont significativement diminués lors d'une diète de 48 heures ou d'une restriction calorique qui s'accompagne de la perte de poids (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 355-362).

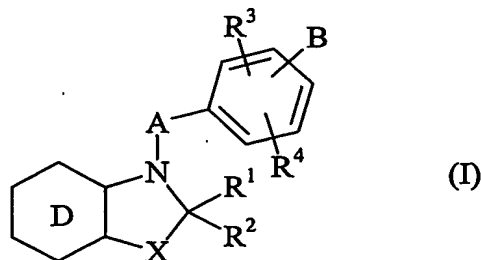
10 Une stratégie visant à réduire la "charge en oxydation" de l'organisme tout en favorisant les métabolismes lipidique et glucidique devrait conduire à une exacerbation des effets et par voie de conséquence à une perte de poids chez les sujets obèses ou présentant une surcharge pondérale.

La présente invention concerne plus particulièrement l'association entre un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique de l'organisme et un agent antioxydant.

15 Cette association est nouvelle et présente des propriétés pharmacologiques tout à fait surprenantes dans le domaine de l'obésité.

Plus particulièrement, l'invention concerne l'association entre un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique ayant une structure hétérocyclique et un agent antioxydant.

20 Les dérivés hétérocycliques favorisant les métabolismes lipidique et glucidique selon l'invention sont plus particulièrement les composés de formule (I) décrits dans la demande de brevet WO 01/57002 :



dans laquelle :

- 3 -

- X représente un atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupement CH_2 ou CH (dans lequel R'^2 forme avec R^2 une liaison supplémentaire),
- R^1 et R^2 , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkyloxy ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, alkoxy ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, hydroxy, amino, alkylamino ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié ou dialkylamino ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, ou R^1 et R^2 forment ensemble un groupement oxo, thioxo ou imino, R^2 pouvant de plus former avec R'^2 une liaison supplémentaire,
- A représente une chaîne alkylène ($\text{C}_1\text{-C}_6$) dont un groupement CH_2 peut être remplacé par un hétéroatome choisi parmi oxygène ou soufre, ou par un groupement NR_a (où R_a représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié), ou par un groupement phénylène ou naphtylène,
- B représente un groupement alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, ou alkényle ($\text{C}_2\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, ces groupements étant substitués par un groupement R^5 ,

par un groupement de formule (II) : $\begin{array}{c} \text{R}^5 \\ \diagup \\ \text{---} \\ \diagdown \\ \text{R}^6 \end{array}$ (II), ou par un groupement de

formule (III) : $\begin{array}{c} \text{R}^5 \\ \diagup \\ \text{---} \\ \diagdown \\ \text{R}^6 \end{array}$ (III),

dans lesquels :

la représentation --- signifie que la liaison est simple ou double,

— R^5 représente un groupement $\begin{array}{c} \text{C} - \text{Z}' \\ || \\ \text{Z} \end{array}$ dans lequel Z représente un atome de soufre ou d'oxygène et Z' représente un groupement OR ou NRR' ,

— et R^6 représente un groupement $\begin{array}{c} \text{C} - \text{Z}'' \\ || \\ \text{Z} \end{array}$ dans lequel Z'' représente un groupement Z' ou R, (où R et R' , identiques ou différents, représentent un groupement R'' ou $-\text{C}(\text{Me})_2\text{COOR}''$ où R'' représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle

- 4 -

(C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, alkynyle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, arylalkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, arylalkynyle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétéroarylalkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, hétéroarylalkynyle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C₃-C₈), cycloalkyl(C₃-C₈)alkyle(C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou polyhalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié),

- R³ et R⁴, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupement R, OR ou NRR' (où R et R' sont tels que définis précédemment), ou R³ et R⁴ forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent, lorsqu'ils sont portés par deux atomes de carbone adjacents, un cycle comportant 5 ou 6 chaînons et pouvant contenir un hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,

- D représente :
un noyau benzénique et dans ce cas X ne peut représenter un groupement CH^{R^2} tel que défini précédemment,

ou D représente un noyau pyridinique, pyrazinique, pyrimidinique ou pyridazinique, ces cinq noyaux étant non substitués ou substitués par 1 à 3 groupements, identiques

ou différents, choisis parmi R, OR, S(O)_nR, C(Z)R, $\text{—}\overset{\text{OR}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}\text{—R}'$, C(Z)OR, NRR', C(Z)NRR',

$\text{—}\overset{\text{R}}{\text{C}}=\text{N—OR}'$, $\text{—}\overset{\text{R}}{\text{N}}\text{—C(Z)R}'$, $\text{—}\overset{\text{R}}{\text{N}}\text{—C(Z)OR}'$ (où R, R' et Z sont tels que définis

précédemment et n vaut 0, 1 ou 2), cyano, nitro ou atomes d'halogène,


étant entendu que :

- * lorsque A représente un groupement CH₂, B ne peut représenter un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié substitué par un groupement $\text{—}\overset{\text{C}}{\underset{\text{Z}}{\parallel}}\text{—NRR}'$,

- * lorsque les groupements A et B sont en ortho l'un par rapport à l'autre sur le noyau

- 5 -

benzénique qui les porte, B ne peut représenter un groupement alkénylène (C₂-C₆) linéaire ou ramifié substitué par un groupement $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{—Z'}$,

- * lorsque A représente un groupement $\text{—CH}_2\text{—}$  — , B ne peut représenter un groupement $\text{—CH}_2\text{—COOH}$,

- 5 * par aryle on entend un groupement phényle, naphtyle ou biphényle, ces groupements pouvant être partiellement hydrogénés,
- * par hétéroaryle on entend tout groupement aromatique mono ou bicyclique contenant 5 à 10 chaînons, pouvant être partiellement hydrogéné sur un des cycles dans le cas des hétéroaryles bicycliques, et contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote et soufre,

les groupements aryle et hétéroaryle ainsi définis pouvant être substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, carboxy, formyle, NR_bR_c (dans lequel R_b et R_c, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle ou hétéroaryle), ester, amido, nitro, cyano, O-C(Me)₂COOR" (où R" est tel que défini précédemment), ou atomes d'halogène,

leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

Encore plus préférentiellement, les dérivés hétérocycliques de l'association selon l'invention sont :

- > le 2-{4-[2-(6-benzoyl-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]benzyl}malonate de diméthyle,
- > l'acide 3-méthoxy-2-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)éthoxy]benzyl}-3-oxopropanoïque,

- 6 -

- le 2-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzyl}malonate de diméthyle,
- l'acide 2-{4-[2-(6-benzoyl-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzyl}-3-méthoxy-3-oxopropanoïque,
- 5 ➤ le 2-{4-[2-(6-[2-chlorophényl](méthoxyimino)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzylidène}malonate de diméthyle,
- le 2-{4-[2-(6-[(3-chlorophényl](méthoxyimino)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzyl}malonate de diméthyle,
- le 2-{4-[2-(6-[(1,1'-biphényl]-4-yl(méthoxyimino)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzyl}malonate de diméthyle,
- 10 ➤ le 3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-éthoxy]phényl}propanoate de méthyle,
- le 2-{4-[2-(6-benzoyl-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzyl}-3-(méthylamino)-3-oxopropanoate de méthyle,
- 15 ➤ le 2-benzoyl-3-{4-[2-(6-benzoyl-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}-2-propénoate d'éthyle,
- l'acide 2-{4-[2-(6-benzoyl-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzyl}-3-*tert*-butoxy-3-oxopropanoïque,
- le 2-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-éthoxy]benzyl}-3-(méthylamino)-3-oxopropanoate de méthyle,
- 20 ➤ le 2-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzyl}-3-oxo-phénylpropanoate de méthyle,
- l'acide 2-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzyl}-3-méthoxy-3-oxopropanoïque,
- 25 ➤ l'acide 3-*tert*-butoxy-2-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzyl}-3-oxopropanoïque,
- l'acide 3-*tert*-butoxy-2-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzyl}-3-oxopropanoïque,
- l'acide 3-isopropoxy-2-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzyl}-3-oxopropanoïque,
- 30 ➤ l'acide 2-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzyl}-3-isopropoxy-3-oxopropanoïque,

- 7 -

- l'acide 3-butoxy-2-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzyl}-3-oxopropanoïque,
- le 2-{4-[2-(6-(3-chlorobenzoyl)-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzyl} malonate de diméthyle,
- 5 ➤ le 2-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzyl} malonate de diméthyle,

leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10 Les agents antioxydants selon l'invention sont plus particulièrement des agents antiradicalaires ou piègeurs de radicaux libres, des agents antilipopéroxydants, des agents chélatants ou des agents capables de régénérer les antioxydants endogènes comme le glutathion, la vitamine C ou la vitamine E, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

15 Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

20 Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la *tert*-butylamine, etc...

L'agent antioxydant de l'association selon l'invention est plus préférentiellement représenté par des dérivés de quinones comme l'ubiquinone ou coenzyme Q₁₀, qui agit en tant que piègeur de radicaux libres mais qui est également capable de régénérer de la vitamine E.

25 L'association préférée selon l'invention est le 2-{4-[(6-benzoyl-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzyl} malonate de diméthyle et le coenzyme Q₁₀.

- 8 -

Par ailleurs, l'association selon l'invention entre un composé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique et un agent antioxydant possède des propriétés pharmacologiques tout à fait surprenantes : la demanderesse a en effet mis en évidence l'existence d'une synergie entre les deux composés de l'association permettant d'obtenir une réduction très
5 significative de la masse grasse corporelle la rendant utile dans le traitement et/ou la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25.

L'obésité aux Etats-Unis atteint 20 % des hommes et 25 % des femmes. Sont considérés comme obèses les patients d'indice de poids corporel ($IMC = \text{poids (kg)} / \text{taille}^2 \text{ (m}^2\text{)}$)
10 supérieur ou égal à 30 (Int. J. Obes., 1998, 22, 39-47 ; Obesity Lancet, 1997, 350, 423-426). L'obésité ($IMC \geq 30$) et les surcharges pondérales ($25 < IMC < 30$) peuvent avoir plusieurs origines : elles peuvent survenir à la suite d'une dérégulation de la prise de nourriture, d'une dérégulation hormonale ou encore à la suite de l'administration d'un traitement : un traitement antidiabétique de type II avec les sulfonylurées entraîne une prise
15 de poids chez les patients. De même dans le diabète de type I (insulino-dépendant), l'insulinothérapie est également une source de prise de poids corporel chez les malades (In Progress in Obesity Research, 8th International Congress on Obesity, 1999, 739-746 ; Annals of Internal Medicine, 1998, 128, 165-175).

L'obésité et les surcharges pondérales sont des facteurs de risque bien établis pour les
20 maladies cardiovasculaires : elles sont associées à une augmentation signification des risques d'accidents vasculaires cérébraux, de diabète non-insulino-dépendant car elles prédisposent à l'insulino-résistance, aux dyslipidémies et à l'apparition de maladies macrovasculaires (néphropathies, rétinopathies, angiopathies).

D'autres pathologies sont la conséquence de l'obésité ou de surcharges pondérales : on peut
25 citer en particulier les calculs vésiculaires, les dysfonctions respiratoires, plusieurs formes de cancers et dans les cas d'obésité très sévère la mort prématurée (N. Engl. J. Med., 1995, 333, 677-385 ; JAMA, 1993, 270, 2207-2212).

L'association selon l'invention permet d'obtenir une perte de poids qui même modérée réduit significativement tous les facteurs de risque associés à l'obésité (Int. J. Obes., 1997,
30 21, 55-9 ; Int. J. Obes., 1992, 21, S5-9).

- 9 -

L'association selon l'invention trouve donc son utilité dans le traitement et/ou la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25.

L'invention concerne donc l'utilisation de l'association entre un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique et un agent antioxydant pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30.

En particulier, l'association selon l'invention est utile dans le traitement et/ou la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement thérapeutique, comme le traitement du diabète de type I ou II.

L'invention concerne donc l'utilisation de l'association entre un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique et un agent antioxydant pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement thérapeutique, comme le traitement du diabète de type I ou II.

L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant l'association entre un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique et un agent antioxydant telle que définie précédemment en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

En particulier, l'invention concerne les compositions pharmaceutiques contenant un composé de formule (I) telle que définie précédemment et un agent antioxydant comme le

- 10 -

coenzyme Q₁₀ ou la vitamine E en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique ou des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,1 mg et 1 g de chaque composant de l'association par 24 heures en une ou plusieurs prises.

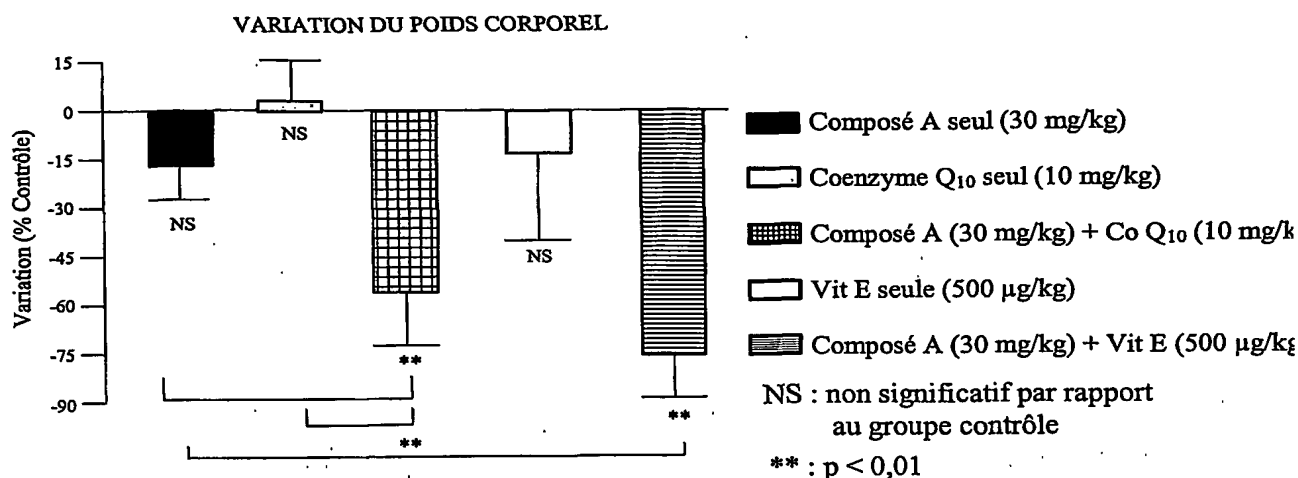
Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

EXEMPLE A : Variation du poids corporel

Des souris mâles C57 Black 6 ob/ob de 8 à 12 semaines ont été utilisées. Après mise en quarantaine d'une semaine, elles ont été pesées puis randomisées en fonction de leur poids, et 6 groupes homogènes (poids de départ non significativement différent) ont été formés. Après avoir été pesées, les différentes molécules à tester sont injectées par voie intrapéritonéale une fois par jour pendant 7 jours. Les molécules sont injectées dans une solution DMSO 5 % / Solutol 15 % / Qsp H₂O chauffée à 65°C pour assurer une bonne dissolution. La solution est de plus préchauffée avant injection. Les souris sont pesées tous les jours et le poids obtenu après 7 jours de traitement est relevé.

Les résultats obtenus avec l'association 2-{4-[2-(6-benzoyl-2-oxo-1,3-benzoylthiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzyl}malonate de diméthyle (composé A) + coenzyme Q₁₀ et 2-{4-[2-(6-benzoyl-2-oxo-1,3-benzoylthiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzyl}malonate de diméthyle (composé A) + vitamine E sont reportés ci-dessous et sont exprimés en pourcentage de variation du poids par rapport au contrôle correspondant à des souris traitées pendant 7 jours par le solvant d'injection :

- 11 -



Les résultats obtenus montrent clairement :

- que l'association permet de réduire significativement le poids des souris obèses,
- qu'il existe une synergie entre les 2 composants de l'association, la perte de poids constatée étant bien supérieure avec l'association qu'avec chaque composant administré seul.

EXEMPLE B : Composition pharmaceutique

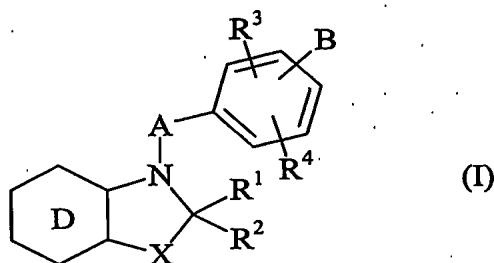
100 comprimés dosés à 30 mg de 2-{4-[2-(6-benzoyl-2-oxo-1,3-benzoylthiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzyl}malonate de diméthyle et 10 mg de coenzyme Q₁₀

10	2-{4-[2-(6-benzoyl-2-oxo-1,3-benzoylthiazol-3(2 <i>H</i>)-yl)éthoxy]benzyl}	
	malonate de diméthyle	3 g
	Coenzyme Q ₁₀	1 g
	Amidon de blé	20 g
	Amidon de maïs.....	20 g
15	Lactose.....	30 g
	Stéarate de magnésium	2 g
	Silice	1 g
	Hydroxypropylcellulose	2 g

REVENDICATIONS

1. Association contenant un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique et un agent antioxydant.

2. Association selon la revendication 1 dans laquelle le dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique est un composé de formule (I) :



dans laquelle :

- X représente un atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupement CH_2 ou CH (dans lequel R^2 forme avec R^2 une liaison supplémentaire),
- R^1 et R^2 , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkyloxy ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, alkoxy ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, hydroxy, amino, alkylamino ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié ou dialkylamino ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié,
- ou R^1 et R^2 forment ensemble un groupement oxo, thioxo ou imino, R^2 pouvant de plus former avec R^2 une liaison supplémentaire,
- A représente une chaîne alkylène ($\text{C}_1\text{-C}_6$) dont un groupement CH_2 peut être remplacé par un hétéroatome choisi parmi oxygène ou soufre, ou par un groupement NR_a (où R_a

- 13 -

représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), ou par un groupement phénylène ou naphtylène,

- B représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou alkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, ces groupements étant substitués par un groupement R⁵,

par un groupement de formule (II) : $\begin{array}{c} \text{R}^5 \\ \diagup \\ \text{---} \\ \diagdown \\ \text{R}^6 \end{array}$ (II), ou par un groupement de

formule (III) : $\begin{array}{c} \text{R}^5 \\ \diagup \\ \text{---} \\ \diagdown \\ \text{R}^6 \end{array}$ (III),

dans lesquels :

la représentation --- signifie que la liaison est simple ou double,

– R⁵ représente un groupement $\begin{array}{c} \text{C}-\text{Z}' \\ \parallel \\ \text{Z} \end{array}$ dans lequel Z représente un atome de soufre

ou d'oxygène et Z' représente un groupement OR ou NRR',

– et R⁶ représente un groupement $\begin{array}{c} \text{C}-\text{Z}'' \\ \parallel \\ \text{Z} \end{array}$ dans lequel Z'' représente un groupement Z' ou R,

(où R et R', identiques ou différents, représentent un groupement R'' ou -C(Me)₂COOR'' où R'' représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, alkynyle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, arylalkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, arylalkynyle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétéroarylalkényle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, hétéroarylalkynyle (C₂-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C₃-C₈), cycloalkyl(C₃-C₈)alkyle(C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou polyhalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié),

- R³ et R⁴, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupement R, OR ou NRR' (où R et R' sont tels que définis précédemment), ou R³ et R⁴ forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent, lorsqu'ils sont portés par deux atomes de carbone adjacents, un cycle comportant 5 ou 6 chaînons et pouvant contenir un hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,

- 14 -

- D représente :

un noyau benzénique et dans ce cas X ne peut représenter un groupement CH^{R^2} tel que défini précédemment,

ou D représente un noyau pyridinique, pyrazinique, pyrimidinique ou pyridazinique, ces cinq noyaux étant non substitués ou substitués par 1 à 3 groupements, identiques

ou différents, choisis parmi R, OR, $\text{S(O)}_n\text{R}$, C(Z)R , $\text{—}\overset{\text{OR}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}\text{—R'}$, C(Z)OR , NRR' , C(Z)NRR' ,

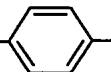
$\text{—}\overset{\text{R}}{\text{C}}=\text{N—OR'}$, $\text{—}\overset{\text{R}}{\text{N}}\text{—C(Z)R'}$, $\text{—}\overset{\text{R}}{\text{N}}\text{—C(Z)OR'}$ (où R, R' et Z sont tels que définis

précédemment et n vaut 0, 1 ou 2), cyano, nitro ou atomes d'halogène,

étant entendu que :

- 10 * lorsque A représente un groupement CH_2 , B ne peut représenter un groupement alkyle ($\text{C}_1\text{—C}_6$) linéaire ou ramifié substitué par un groupement $\text{—}\overset{\text{NRR'}}{\underset{\text{Z}}{\text{C}}}\text{—}$,

- * lorsque les groupements A et B sont en ortho l'un par rapport à l'autre sur le noyau benzénique qui les porte, B ne peut représenter un groupement alkénylène ($\text{C}_2\text{—C}_6$) linéaire ou ramifié substitué par un groupement $\text{—}\overset{\text{Z'}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{—}$,

- 15 * lorsque A représente un groupement $\text{—CH}_2\text{—}$  — , B ne peut représenter un groupement $\text{—CH}_2\text{—COOH}$,

- * par aryle on entend un groupement phényle, naphthyle ou biphényle, ces groupements pouvant être partiellement hydrogénés,

- 20 * par hétéroaryle on entend tout groupement aromatique mono ou bicyclique contenant 5 à 10 chaînons, pouvant être partiellement hydrogéné sur un des cycles dans le cas

- 15 -

des hétéroaryles bicycliques, et contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote et soufre,

les groupements aryle et hétéroaryle ainsi définis pouvant être substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, carboxy, formyle, NR_bR_c (dans lequel R_b et R_c , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle ou hétéroaryle), ester, amido, nitro, cyano, $O-C(Me)_2COOR''$ (où R'' est tel que défini précédemment), ou atomes d'halogène,

leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

3. Association selon la revendication 1 dans laquelle le dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique est le 2-{4-[2-(6-benzoyl-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzyl}malonate de diméthyle, ses énantiomères et diastéréoisomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

4. Association selon la revendication 1 dans laquelle l'agent antioxydant est le coenzyme Q_{10} .

5. Association selon la revendication 1 dans laquelle l'agent antioxydant est la vitamine E.

6. Association selon la revendication 1 qui est le 2-{4-[2-(6-benzoyl-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzyl}malonate de diméthyle et le coenzyme Q_{10} .

7. Association selon la revendication 1 qui est le 2-{4-[2-(6-benzoyl-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzyl}malonate de diméthyle et la vitamine E.

8. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique en association avec un agent antioxydant selon l'une des revendications 1 à 7 seuls ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

9. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 8 utiles pour la fabrication d'un médicament pour le traitement et/ou la prévention de l'obésité.

10. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 8 utiles pour la fabrication d'un médicament pour le traitement et/ou la prévention des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30.

11. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 7 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de l'obésité.

12. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 7 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de l'obésité induite par un traitement thérapeutique.

13. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 7 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de l'obésité induite par un traitement du diabète de type I ou II.

14. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 7 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30.

15. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 7 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement thérapeutique.

16. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 7 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement du diabète de type I ou II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR 03/02987

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K45/06 A61K31/42 A61K31/425 A61K31/40 A61K31/122
A61K31/355 A61P3/04 A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/052955 A (ELVIRA HUNZA DI PISTOLESI) 11 July 2002 (2002-07-11) claims 1,11 page 1, lines 1-7 page 2, lines 6-11	1,5,8-16
X	WO 02/060388 A (MERCK) 8 August 2002 (2002-08-08) claims 1,26 page 6, lines 7-14	1,8,9
X	WO 02/064094 A (MERCK) 22 August 2002 (2002-08-22) claims 1,34 page 6, lines 16-29	1,8-16
	-/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 March 2004

Date of mailing of the international search report

12/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bochelen, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/02987

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98/50028 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 12 November 1998 (1998-11-12) page 3, line 11 - line 23; claims 1-3 -----	1,5,8-16
X	US 6 277 842 B1 (CARTHON JAMES ALEXANDER) 21 August 2001 (2001-08-21) column 2, line 9 - column 3, line 41 -----	1,4,8-16
A	WO 01/57002 A (BLANC DELMAS ELODIE ; DACQUET CATHERINE (FR); GUILLAUMET GERALD (FR);) 9 August 2001 (2001-08-09) cited in the application the whole document -----	2,3,6,7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR 03/02987

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0252955	A	11-07-2002	IT MI20002854 A1 WO 02052955 A1 EP 1345501 A1	01-07-2002 11-07-2002 24-09-2003
WO 0260388	A	08-08-2002	CA 2434491 A1 EP 1357908 A2 WO 02060388 A2 US 2002100854 A1	08-08-2002 05-11-2003 08-08-2002 01-08-2002
WO 0264094	A	22-08-2002	CA 2437118 A1 EP 1366012 A2 WO 02064094 A2	22-08-2002 03-12-2003 22-08-2002
WO 9850028	A	12-11-1998	AU 748608 B2 AU 7155998 A EP 1024804 A1 JP 2001527551 T WO 9850028 A1	06-06-2002 27-11-1998 09-08-2000 25-12-2001 12-11-1998
US 6277842	B1	21-08-2001	NONE	
WO 0157002	A	09-08-2001	FR 2804431 A1 AT 242223 T AU 3195301 A BR 0108046 A CA 2398674 A1 CN 1396915 T CZ 20022646 A3 DE 60100335 D1 DK 1252150 T3 EP 1252150 A1 WO 0157002 A1 HU 0204354 A2 JP 2003521541 T NO 20023662 A PT 1252150 T SI 1252150 T1 SK 11162002 A3 US 2003040533 A1	03-08-2001 15-06-2003 14-08-2001 28-01-2003 09-08-2001 12-02-2003 13-11-2002 10-07-2003 29-09-2003 30-10-2002 09-08-2001 28-04-2003 15-07-2003 27-09-2002 30-09-2003 31-10-2003 09-01-2003 27-02-2003

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 03/02987

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K45/06 A61K31/42 A61K31/425 A61K31/40 A61K31/122
 A61K31/355 A61P3/04 A61P3/10

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 02/052955 A (ELVIRA HUNZA DI PISTOLESI) 11 juillet 2002 (2002-07-11) revendications 1,11 page 1, ligne 1-7 page 2, ligne 6-11	1,5,8-16
X	WO 02/060388 A (MERCK) 8 août 2002 (2002-08-08) revendications 1,26 page 6, ligne 7-14	1,8,9
X	WO 02/064094 A (MERCK) 22 août 2002 (2002-08-22) revendications 1,34 page 6, ligne 16-29	1,8-16
	-/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

3 mars 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

12/03/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Bochelen, D

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 03/02987

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 98/50028 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 12 novembre 1998 (1998-11-12) page 3, ligne 11 - ligne 23; revendications 1-3 -----	1,5,8-16
X	US 6 277 842 B1 (CARTHON JAMES ALEXANDER) 21 août 2001 (2001-08-21) colonne 2, ligne 9 - colonne 3, ligne 41 -----	1,4,8-16
A	WO 01/57002 A (BLANC DELMAS ELODIE ; DACQUET CATHERINE (FR); GUILLAUMET GERALD (FR);) 9 août 2001 (2001-08-09) cité dans la demande le document en entier -----	2,3,6,7

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 03/02987

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0252955	A	11-07-2002	IT MI20002854 A1	01-07-2002
			WO 02052955 A1	11-07-2002
			EP 1345501 A1	24-09-2003
WO 0260388	A	08-08-2002	CA 2434491 A1	08-08-2002
			EP 1357908 A2	05-11-2003
			WO 02060388 A2	08-08-2002
			US 2002100854 A1	01-08-2002
WO 0264094	A	22-08-2002	CA 2437118 A1	22-08-2002
			EP 1366012 A2	03-12-2003
			WO 02064094 A2	22-08-2002
WO 9850028	A	12-11-1998	AU 748608 B2	06-06-2002
			AU 7155998 A	27-11-1998
			EP 1024804 A1	09-08-2000
			JP 2001527551 T	25-12-2001
			WO 9850028 A1	12-11-1998
US 6277842	B1	21-08-2001	AUCUN	
WO 0157002	A	09-08-2001	FR 2804431 A1	03-08-2001
			AT 242223 T	15-06-2003
			AU 3195301 A	14-08-2001
			BR 0108046 A	28-01-2003
			CA 2398674 A1	09-08-2001
			CN 1396915 T	12-02-2003
			CZ 20022646 A3	13-11-2002
			DE 60100335 D1	10-07-2003
			DK 1252150 T3	29-09-2003
			EP 1252150 A1	30-10-2002
			WO 0157002 A1	09-08-2001
			HU 0204354 A2	28-04-2003
			JP 2003521541 T	15-07-2003
			NO 20023662 A	27-09-2002
			PT 1252150 T	30-09-2003
			SI 1252150 T1	31-10-2003
			SK 11162002 A3	09-01-2003
			US 2003040533 A1	27-02-2003